UNIVERSITÉ DE PARIS V RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT ROYAL

Année 1973 N° 89

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Gérard, Alain Charles LACOSTE

Né le 9 Juillet 1942 à Noisy-le-Sec - Seine-Saint-Denis

présentée et soutenue publiquement le *1973*

LES MICROMETASTASES HEPATIQUES

Le Président de Thèse : M. L. LEGER, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542716_0020

UNIVERSITÉ DE PARIS V RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT ROYAL

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Gérard, Alain Charles LACOSTE

Né le 9 Juillet 1942 à Noisy-le-Sec - Seine-Saint-Denis

présentée et soutenue publiquement le *1973*

LES MICROMETASTASES HEPATIQUES

Le Président de Thèse : M. L. LEGER, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon maître, le Professeur L. LEGER,
au clinicien, au savant, à l'enseignant
et à l'homme lui-même.

avec toute ma gratitude

Au Docteur T. DENTAN
avec mes sincères remerciements pour
ses conseils.

LES MICROMETASTASES HEPATIQUES

Alors que les métastases hépatiques sont d'une extrême fréquence, la découverte de micrométastases hépatiques est relativement rare. Et pourtant, il semble, que beaucoup de métastases hépatiques, cliniquement patentes, ont débuté par le stade de microembols apportés au foie par voie vasculaire. Cependant, il convient de rappeler, sur quels éléments et dans quelles circonstances, on est amené le plus souvent à évoquer l'existence de localisations métastatiques au foie.

Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes de toutes. Dans plus de la moitié des cas, elles sont secondaires à un cancer digestif : estomac, intestin, rectum, pancréas, voies biliaires. En règle, les cellules néoplasiques gagnent le foie par la veine Porte. Et, l'envahissement lymphatique n'est, le plus souvent, que secondaire. Dans le cas d'un cancer des voies biliaires l'envahissement se fait essentiellement par contiguité.

Dans des cas plus rares, l'arrivée de cellules tumorales, se fait par voie artérielle ; c'est alors que le cancer primitif siège en dehors du tractas digestif.

Parmi les localisations primitives empruntant cette voie artérielle :

- le cancer du rein
- le cancer du sein : très lymphophile mais c'est un cancer qui commence par envahir <u>les voies lymphatiques locorégionales</u> : celles qui drainent le creux axillaire.

- le chorioépithéliome testiculaire, lui aussi très lymphophile, mais, dont le propre est d'envoyer des embolies néoplasiques, d'emblée dans les grandes voies lymphatiques ascendantes qui gagnent les ganglions latéro-aortiques. Mais, ces éléments situés dans l'espace rétroperitonéal sont peu accessibles à l'examen clinique.

- Le cancer du poumon peut être à l'origine de cancers secondaires du foie.

Mais, c'est, particulièrement, le fait de la forme dite " anaplasique " à petites cellules.

C'est un néoplasme qui présente une aptitude tout à fait singulière, pour produire les métastases précoces, nombreuses et diffuses. Le foie est l'une des localisations les plus fréquentes de ce cancer. Les statistiques sur des séries de sujets autopsiés ont montré la fréquence extrême de ces métastases.

C'est surtout une fréquence portant sur des métastases constatées anatomiquement. En effet, elles sont souvent restées muettes, cliniquement ; cela, d'autant plus que l'évolution est souvent très rapide. Parfois il existe de signes accompagnateurs assez particuliers : tel un syndrome de Swarz-Barter lié à une secretion, par le cancer bronchique, d'une substance ADH-like, ou parfois un syndrome carcinoïde.

Au cours de ces cancers bronchiques anaplasiques :
- les métastases les plus fréquemment rencontrées même à un stade de tout début sont :
1- les ganglions lymphatiques : superficiels et profonds
la lymphographie a montré ici encore, la fréquence de l'at-

teinte des ganglions latero-aortiques.

2- le foie

3- les métastases surrénalliennes

4- les métastases osseuses

5- Enfin les métastases cérébrales.

Les autres cancers pouvant être à l'origine de métastases hépatiques sont le corps thyroïde, surtout, et les néoplasmes utero-ovariens, moins souvent.

Ces cancers métastasent par voie artérielle ou l'ymphatique. Il n'est pas rare que de multiples métastases soient associées au cancer secondaire du foie.

Dans nombre de cas, des métastases hépatiques, même lorsqu'elles ont atteint un volume assez important, vont rester latentes pendant assez longtemps.

Elles ne seront découvertes qu'à la laparoscopie ou lors de l'exploration systématique du foie, lors d'une laparotomie pour cure chirurgicale d'un néoplasme digestif, tel un cancer colique.

Le tableau le plus évocateur d'un cancer secondaire du foie avec hépatomégalie dure, et surface irrégulière et bosselée réalisant le " foie marron " est inconstament retrouvé au cours de beaucoup de grosses métastases hépatiques. Il n'existe évidemment, pas, lors de micrométastases hépatiques.

Deux catégories de métastases sont assez remarquables par les signes qui les accompagnent et peuvent faire suspecter l'existence d'une métastase hépatique de volume, parfois assez modéré.

Ce sont : - les tumeurs cancéroïdes

- et les mélanones malins

1) Les tumeurs carcinoïdes du tube digestif

Ce sont des tumeurs se développant à partir de cellules chromaffines (argentaffines) du tube digestif, mais spécialement dans le grêle et l'appendice. Leur malignité n'est pas très grande malgré la présence des métastases hépatiques qui laisse à l'évolution une grande lenteur.

Tout l'intérêt qu'elle présente vient de leur possibilité, récemment connue d'être secrétantes et de déverser dans l'organisme de la 5-hydroxy-tryptamine (secrotonine) qui provoque des phénonènes cutanés à type de " Flushing " et parfois une endocardite du coeur droit.

La fréquence relative de ces tumeurs est faible.

Toutefois, parmi les tumeurs du grêle, la découverte d'un carcinoïde n'est pas exceptionnelle.

Anatomiquement ce sont de petites tumeurs jaunâtres qui peuvent être minuscules et ne dépassent que rarement 2cm, parfois multiples. Elles siègent surtout sur l'appendice, la fin de l'iléon, et aussi sur le reste du grêle ; mais beaucoup plus rarement sur le reste du tube digestif. Les cellules qui constituent ces tumeurs sont de petites cellules épithéliales polyzonales, parfois renflées en bouteilles, dont l'affinité linctoriale pour les sels d'argent et de chrome est très suggestive.

Les anomalies nucléaires témoignant de la malignité ne sont retrouvés qu'au niveau des matastases ganglionnaires,

péritonéales et surtout hépatiques. Le plus souvent la malignité de ces tumeurs n'est pas très manifeste : elles ne peuvent donner des métastases hépatiques que dans un quart des cas.

De toutes façons, même lorsqu'il s'agit de tumeurs malignes ayant entraîné des métastases hépatiques, elles ont une évolutivité très peu marquée. L'évolution peut durer 10 ans ou plus même chez le sujet porteur de métastases hépatiques. Celles-ci peuvent devenir énormes et ont une responsabilité indiscutable dans l'établissement du syndrome endocrinien.

Biologie : ces tumeurs ont la particularité d'être secrétantes : c'est le tissu argentaffine qui produit, à partir du tryptophane, la 5-hydroxy-tryptamine ou " enteramine ".

En fait c'est ce que l'on connaît sous le nom de serotonine.

Cette substance, catabolisée dans le foie et le poumon est éliminée dans les urines sous forme de l'acide 5-hydroxy-indol-acétique.

La serotonine est une hormone vasopressive, bronchoconstrictive et péristaltogène sur l'ensemble du tube digestif.

Cette activité secretoire peut avoir 2 conséquences pratiques :

1- d'une part la survenue d'un syndrome clinique très particulier et qui ne se produit qu'en présence de métastases hépatiques.

2- d'autre part l'augmentation de l'élimination de l'oxyda 5-hydroxy-indol-acétique dans les urines.

La symptomatologie de la plupart des tumeurs est absolument dépourvue de particularités. Elles sont longtemps latentes. Et, comme les autres tumeurs du grêle peuvent se manifester par des douleurs, des troubles en transit et un syndrome de Koenig.

Mais, un syndrome particulier en rapport avec l'hypersécrétion de serotonine peut se développer lorsqu'existent des métastases hépatique. C'est le syndrome de carcinoïdose par hypersecretion de serotonine.

C'est en 1952 que Biörck, Axen, et Thorson ont démontré l'existence d'un syndrome très particulier comportant la triade :

1- lésions acquises du coeur droit

2- carcinoïdes du grêle avec métastases hépatiques

3- manifestations fonctionnelles d'hyperserotoninémie

En fait, cette entité est assez rare.

Ce syndrome peut comporter 4 ordres de signes :

1. des bouffées vasomotrices : c'est sous le terme de flush qu'elles sont surtout connues.
2. une diarrhée très intense
3. des manifestations respiratoires et notamment asthmatiforme mises au compte de l'activité bronchoconstrictrice de la serotonine.
4. les manifestations cardiaques qui intéressent électivement le coeur droit.

La lésion cardiaque peut être une sténose pulmonaire ou une sténose tricuspidienne donnant lieu à une insuffisance cardiaque droite. Cette localisation élective n'existe que s'il

y a des métastases hépatiques.

Les métastases hépatiques sont très particulières par leur fréquence et leur importance. Elles sont longtemps très peu évolutives : les survies de 10 et 15 ans sont habituelles.

2) Les tumeurs mélaniques du foie

Elles sont secondaires à un mélanome primitif qui habituellement est :

- soit oculaire : surtout choroïdien et alors visible en fond d'oeil.
- soit cutané : c'est un noevocarcinome siégeant volontiers à la tête, sur le tronc, ou les pieds

Beaucoup plus rarement, son siège est rectal.

Parfois le mélanome primitif a été enlevé : enucléotion ou exérèse d'un naevocarcinome cutané. Dans certains cas, cette exérèse date de plusieurs années.

La biologie apporte une confirmation absolue : c'est la melangrie. Au niveau du foie, la laparoscopie montre des nodules tumoraux métastatiques, parfois d'une couleur noire inhabituelle, et, de ce fait, très évocateurs.

Dans l'éventualité de micrométastases hépatiques tout sera réduit, le plus souvent, à la constatation d'une petite lésion sur une des faces du foie.

Le caractère néoplasique et secondaire ne pourra être affirmé que par l'examen histologique. Le problème essentiel de ces micrométastases est qu'elle semble représenter une forme de début des cancers secondaires du foie. Une exérèse

très limitée d'une micrométastase hépatique pourrait apporter une très longue survie, voire même une guérison.

En conclusion : le problème diagnostique qu'elles posent est difficile. Mais, tout leur intérêt réside dans le caractère très favorable à la thérapeutique de ces lésions.

I - ETUDE DES TROIS OBSERVATIONS.

1) Mme B... 65 ans

Petite tumeur mobile sous la paroi abdominale, de situation variable, droite ou gauche, chez une malade ayant présenté des hémorragies digestives. Il existe, au transit gastro-duodénal, une suspicion d'ulcère du bulbe duodénal.
Avec une déglobulisation assez marquée : l'hématocite est à 28 %.
Intervention :
Il existe une tumeur de l'antre pylorique, surmontant un cratère que l'on perçoit facilement au travers de la paroi antérieure de l'estomac.
A l'exploration du foie, il n'existe pas de nodule métastatique, mais, sur le versant antérieur du dôme du foie, on constate l'existence d'une petite lésion d'aspect pustuleuse qu'on excise aux fins de biopsie. Une gastrectomie polya précolique est réalisée.

Examen anatomopathologique (Dr Lemaigre)

1- L'examen de l'estomac.
- à l'examen macroscopique : présence d'une ulcération sur la petite courbure, prépylorique.

- ulcération à bords taillés à pic, avec une paroi gastrique épaissie, infiltrée, d'aspect néoplasique.

- sur les prélèvements histologiques :

La muqueuse est interrompue par une ulcération qui présente en surface un aspect nécrotique.

Le fond de l'ulcération est, de toute évidence, occupé par une prolifération tumorale maligne formée de tubes glandulaires de taille variable ou de formations polyadenoïdes bordées d'un épithelium cylindiruque stratifié dont les noyaux sont manifestement anormaux et il existe des mitoses atypiques.

2- sur six ganglions lymphatiques prélevés dans le petit et le grand épiploon quatre sont occupés par des métastases massives ayant la même structure que la tumeur gastrique primitive.

3- La Biopsie hépatique

Prolifération tumorale maligne métastatique constituée d'éléments tubulaires ou polyadénoïdes, bordées de cellules cylindiriques manifestement alypiques.

En conclusion :

Adénocarcinome gastrique, bien différencié ; ulcéré, avec métastases ganglionnaires et hépatiques.

2°) Mme K..... 59 ans

Cette malade avait fait l'objet, 2 semaines auparavant d'une intervention exploratrice avec choledoco-duodonostomie; car elle était porteuse d'une tumeur de la tête du pancréas (Dr Walker, Luxembourg).

Cliniquement : la malade avait modérement déjauni, mais ses selles s'étaient recolorées.

Toutefois, elle avait présenté plusieurs moelénas avant la réintervention exploratrice pour contrôle de cette tumeur de la tête du pancréas, on pratique une Spleno Portographic qui montre :

- une pression normale
- une image de l'axe Splénoportal normal

ce qui laisse à penser que le tronc porte et la veine splénique ne sont pas envahis, ce qui confirme les constatations du Dr Walker, selon lesquelles la tumeur est mobile sur le plan profond.

Intervention par le Pr Léger qui écrit dans son compte-rendu : on repasse par l'incision para-médiane droite.

Foie : son aspect est normal.

Toutefois, il existe sur le versant antérieur du dôme, une toute petite nodusité de la taille d'une tête d'épingle dont on se demande s'il ne s'agit pas d'un petit nodule métastatique.

" La tumeur, de la taille d'un point, est mobile sur le plan profond. On relève le mesocolon transverse, et l'on constate qu'il existe une infiltration de la racine du mesentère.

" On fait une incision le long du bord gauche du 4ème duodénum dont la face postérieure se trouve ainsi libérée ; car il existe une infiltration de ce pédicule " en flute de champagne " de la taille d'une grosse noix, qui descend de quelques centimètres vers le bas, et, se prolonge à droite par une masse volumineuse (sans doute de nature ganglionnaire) à droite du rachis. Aussi ne poursuit-on pas l'exérèse devant les 2 risques :

1 - compromettre la vascularisation du grêle

2 - couper en plein néoplasme (avec les risques que cela comporte ; en particulier, hémorragie difficile à contrôler)

Examen histologique de la Biopsie hépatique : Dr Ch. Nezelof.
Cette biopsie hépatique montre le territoire d'extension d'une tumeur qui possède les caractères d'une adénocarcinome très partiellement mucipare.
Cette extension se fait d'une façon traçante le long des territoires portes, ou dans leur voisinage immédiat, ce qui pourrait suggérer une origine primitivement biliaire.

Cette hypothèse semble démentie par le type histologique de la tumeur qui est typiquement glandulaire avec une différenciation presque mucipare.

Conclusion

Métastase hépatique d'un adenocarcinome, partiellement mucipare, dont le point de départ n'a pu être exactement précisé.

3) Mme T..... 42 ans.

Chez cette femme, en février 1966, avait été pratiqué par le Dr Arnoux, l'exérèse d'un volumineux polype du rectum à 7 cms.

L'examen ana-pathologique (Toumens) conclut à un carcinoïde. Elle est vue par le Pr Léger le 2 mars 1966 : qui percevait au toucher rectal à moins de 5 cms de l'anus, un petit macaron à la face postérieure de l'ampoule.

Aussi toute tentative de conservation apparaissait-elle vaine ; or, la malade refusait formellement l'amputation abdomino-perinéal. Aussi la malade est-elle adressée à Mme Albot pour radiothérapie de contact :
En octobre 1966, soit 6 mois plus tard la malade se déclare gênée par l'apparition d'un " fibrome ".

Puis, c'est en août 1967, que survient une crise pelvienne aigue : avec douleur, syndrome infectieux et fébrile, qui regressera sous antibiotiques.

Le Pr Léger revoit la malade, et pensant à la nécrobiose du fibrome conseille l'intervention.

L'intervention : (Pr Léger)

Chez cette malade porteuse d'une masse pelvienne connue, mais qui a brusquement augmenté de volume et est devenue douloureuse et fébrile, au toucher vaginal, il est possible de constater une tuméfaction dure, collée, adhérente à droite à l'utérus.

Incision médiane sous ombilicale que l'on agrandira en paraombilical gauche.

Rectum d'aspect normal.

Exploration systématique du foie.

On perçoit, dans le lobe gauche, une tumeur de la taille d'une mandarine, qui va se rompre au cours de l'exploration donnant issue à un liquide sanglant. L'aspect est celui d'un kyste.
Prélèvement d'un fragment pour examen anatomo-pathologique.
Capitonnage de la poche. Sorbacel.

La tumeur génitale est une lésion kystique de la taille d'une mandarine aussi; inclus dans l'épaisseur du ligament large au-dessous des annexes.
Castration droite.
Libération de l'uretère qui est refoulé en dedans un peu dilaté, un peu laminé au contact de la tumeur, dont on le libère comme on peut.
La dissection de la masse s'avère devoir être dangereuse tant pour l'uretère que pour les vaisseaux de la paroi pelvienne. On ouvre cette masse dont on évacue un magma brunâtre qui ressemble à du " vieux sang ". L'aspect est celui d'une endométriose. On laisse volontairement en place le fond de la poche.

Examen anatomo-pathologique de la biopsie d'une tumeur kystique du parenchyme hépatique et d'un kyste du ligament large

1) Biopsie hépatique :

Le prélèvement effectué est entièrement constitué par une prolifération tumorale métastatique, et de type manifestement endocrinien. Les cellules tumorales de nature épithéliale se disposent en rubans et en rosettes. Ces éléments tumoraux

sont séparés par de nombreux capillaires le plus souvent dilatés et congestifs.

Les cellules possèdent un noyau à nucléole assez gros et à chromatine délicate. Le cytoplasme est abondant et granuleux. Le long des capillaires sinusoïdes les cellules tumorales ont un aspect cylindrique, plus ou moins palissadiques. Le tissu tumoral est remanié par des troubles circulatoires de type congestif.

2) Ligament large

Un gros corps jaune involutif occupe l'ovaire. Deux prélèvements sont faits au contact de cet ovaire :

- tissu hémorragique, plus ou moins nécrotique, au sein duquel on retrouve des éléments épithéliaux présentant le même aspect que ceux décrits au niveau du parenchyme hépatique.

Kyste du ligament large qui a un contenu hématique. Sa paroi est faite d'un tissu de sclérose assez richement vascularisé ; on trouve à une extrémité de la coupe, une petite plage de nécrose entourée d'une réaction inflammatoire scléreuse avec des lipophages nombreux.

Au sein de cette sclérose, il existe trois ou quatre petites plages de cellules épithéliales dont la nature tumorale métastatique est certaine.

Conclusion

- Il existe un carcinome hépatique métastatique de type endocrine. Il faudra faire une coloration des cellules argentaffines, en vue d'en préciser la nature.

La même prolifération tumorale maligne métastatique est retrouvée ; au contact de l'ovaire et dans la paroi d'un kyste hématique du ligament large.

La coloration des cellules argentaffines s'est révélée négative sur les éléments tumoraux de la métastase hépatique.

Cependant, il s'agit, certainement, d'une métastase de la tumeur carcinoïde rectale opérée en 1966. (Dr Lemaigre)

En fait, le problème des micronétastases hépatiques est dominé par l'anatomie pathologique.

II - L'ANATOMO-PATHOLOGIE DANS LES CANCERS SECONDAIRES DU FOIE

Son importance est liée à la pratique de plus en plus fréquente de la laparoscopie avec ponction biopsie, qui, donne 77 % des résultats positifs, en cas de métastase hépatique.

C'est un problème essentiel en carcinologie : en effet; les cancers secondaires du foie, sont, au premier rang de toutes les métastases. Les pourcentages de métastases hépatiques lors des cancers qui sont admis par les différents auteurs varient entre 30 et 40 % en gros.

Le pourcentage est même plus important pour le Professeur J. Delarue : sur 949 malades porteurs de tumeurs malignes primitives, 414 cas de métastases hépatiques. Il faut noter, que le recrutement était ici nécropsique.

En Europe, sur l'ensemble des cancers du foie (primaires et secondaires), la proportion des métastases est infiniment plus grande que celle des cancers primitifs du foie.

Elle est de 98 %.

Enfin, la fréquence des métastases hépatiques, est variable suivant le type et surtout le siège des cancers viscéraux :

+ Cette fréquence atteint des taux très élevés pour les cancers situés dans le territoire de la veine Porte : 50 % et davantage.

- Elle s'élève même parfois jusqu'à 70 % pour les cancers primitifs du pancréas et de la vésicule bilaire.

+ Cette fréquence est très élevée encore davantage, atteignant un pourcentage de 80 % des cas, dans certains cancers situés dans une région du corps fort éloignée du foie et non drainée par le système Porte ; mais qui sont réputés être des cancers très diffusibles :
ce sont les mélanomes malins
les chorioépithéliomes, et en particulier testiculaires,
les cancers bronchiques anaplasiques (surtout à petites cellules)
et enfin certains cancers du sein.

+ Le pourcentage des métastases hépatiques est plus faible dans les cancers de l'oesophage et ceux de l'utérus et des ovaires. Il faut noter, que les sarcomes donnent beaucoup moins souvent des métastases hépatiques que les carcinomes.

Les aspects anatomiques des métastases hépatiques

Aspect macroscopique

Dans le cas d'une micrométastase ou de plusieurs d'entre elles, on note à la surface d'un lobe, ou moins souvent en profondeur (elles sont souvent alors méconnues) l'existence d'une petite lésion de taille très réduite et qui ne sera précisée que par l'examen histologique.

C'est pourquoi, il convient de voir quels sont les aspects les plus fréquemment rencontrés des métastases hépa-

tiques.

Dans la majorité des cas, les métastases hépatiques sont représentées par des multiples formations nodulaires.

Celles-ci sont souvent visibles à la surface du foie et tendent à avoir une répartition topographique plus ou moins diffuse.

Tantôt saillantes, tantôt déprimées.

D'une façon générale, leurs dimensions varient de quelques millimètres à plusieurs centimètres.

En général, elles tranchent nettement sur le reste du parenchyme par leur couleur grisâtre.

Au cours d'une étude nécropsique, on peut constater sur la coupe, que ces nodules ont une tendance à disséminer de façon plus ou moins massive. Beaucoup d'entre eux ont tendance même à confluer. Leur consistance est variable, ferme, granuleuse, ou même ligneuse.

De plus, les remaniements secondaires habituels achèvent de leur conférer un très grand polymorphisme.

. Il peut s'agir de plages nécrotiques jaunâtres, entraînant parfois l'apparition de kystes complets. Ici, peut se poser le problème diagnostique avec un vrai kyste du foie, ou un kyste hydatique (quoique les examens complémentaires puissent parler en faveur de l'échynococose).

. Il peut s'agir dans d'autres cas d'apoplexie massive.

A leur voisinage, le parenchyme hépatique peut être le siège de diverses altérations :

- parfois, essaimage lymphatique gris, blanchâtre, infiltrant les espaces Porte jusqu'au contact de volumineuses

adenopathies hilaires ; il faut souligner, l'importance en faveur d'une lésion métastatique, d'une petite lésion nodulaire associée à des ganglions manifestement envahis par le processus néoplasique.

- parfois, oblitération des veines Porte et sus-hépatiques qui sont oblitérées par des thrombies cruoriques ou tumoraux grisâtres entraînant la constitution de larges infarctus rouges.
- enfin des secteurs hépatiques entiers peuvent prendre une coloration verdâtre, ce qui traduit l'obstruction de gros troncs des voies biliaires intrahépatiques.

Il faut noter, que, quelques aspects macrocospiques peuvent orienter d'emblée sur la nature de la tumeur primitive :

- devant de grosses masses blanchâtres, qui apparaissent peu nombreuses, toujours assez volumineuses, avec dépression de leur centre, on doit penser surtout à un cancer primitif siégeant dans l'appareil digestif : estomac, colon.
- devant des micronodules assez régulièrement répartis, hémisphériques, saillants, sans ombilication, et de consistance élastique, sans nécrose, c'est alors à une métastase d'un cancer anaplasique du poumon à petites cellules qu'on doit penser.
- Enfin, devant des nodules très indurés, on évoquera que la métastase peut avoir pour point de départ un cancer du sein d'un type particulier : les squirrhes très fibreux.

- Enfin, très suggestives sont les métastases noirâtres des mélanomes malins.

Mais les métastases nodulaires, pour fréquentes qu'elles soient, ne résument pas pour autant les divers modes de propagation hépatique des cancers secondaires. Les diffusions lymphangitiques provenant des cancers gastriques ou pancréatiques réalisent les classiques " taches de bougie " sousglissoniennes. Sur les tranches de section de l'organe, la réalité et l'importance de cette propagation est souvent soulignée par l'infiltration néoplasique blanchâtre et diffuse des espaces Porte ; et ce fait existe tant au niveau du hile qu'en périphérie.

Les extensions intrahépatiques des cancers des voies biliaires principales, s'extériorisent par de larges travées radiaires blanchâtres et indurées, irradiant du hile vers la convexité du foie.

Surtout, les aspects infiltratifs, constituent une entité évolutive spéciale : la confluence des plages néoplasiques diffuses, disséquant littéralement le parenchyme hépatique et, délimitant avec celui-ci des secteurs irréguliers et polychromes gris, jaunâtres ou verdâtres, confère au foie une structure " granitique " très singulière.

2) Aspects histologiques des cancers secondaires du foie.

L'examen histologique, est, le test de certitude de la carcinose secondaire.

C'est elle et elle seule qui affirme que le nodule

biopsié est un nodule tumoral malin. Et souvent même, elle oriente vers le cancer primitif responsable de cette métastase (s'il était demeuré jusque là inconnu, ce qui n'est pas rare).

L'ensemble des auteurs reconnaît que la biopsie faite sous laparoscopie apporte un résultat positif dans 7 cas sur 10 de métastases hépatiques.

L'image microscopiques caractéristique qui permet de parler de métastase hépatique est l'existence d'une prolifération tumorale maligne, de structure étrangère au parenchyme hépatique.

Elle est le plus souvent de nature épithéliale, car les sarcomes, s'ils sont parfois en cause, comme le naevus malin en fait donnent beaucoup moins souvent des métastases hépatiques que les carcinomes.

La métastase hépatique, lorsqu'elle est dite bien différenciée, reproduit souvent l'épithélium de la tumeur primitive, au point que sur la préparation histologique, on peut le reconnaître.

Cela n'est vrai que dans ce cas des cancers bien différenciés ; or cette différenciation néoplasique est variable suivant les cas. Parfois il y a une dédifférenciation de la métastase. Lorsqu'on est en présence d'une tumeur maligne métastatique, très dédifférenciée, on en est réduit à formuler des hypothèses quant à la tumeur primitive. L'histologie n'est plus typique.

En fait, ces foyers secondaires sont d'une structure complexe. D'abord il est presque constant de noter l'existence, au contact d'un centre édifié, à charpente conjonctive plus ou moins abondante, de pointes d'expansion dans le parenchyme voisin, ainsi que de nombreuses métastases lymphatiques, portales ou veineuses sushépatiques.

Ensuite, il existe un stroma conjonctif dont les caractères histologiques permettent de distinguer deux types essentiels de métastases hépatiques :

a) le premier qui correspond à des nodules généralement bien délimités, parfois même encapsulés. Leur stroma conjonctif, plus ou moins abondant et vasculaire selon le type de la tumeur, y est manifestement néoformé, propre à la tumeur, se substituant à l'architecture antérieure du foie.

b) l'autre, plus rare, constituant le substratum des formes infiltratives et de certains nodules de petites dimensions ; il est caractérisé par l'absence de limitation précise et de fréquentes images de transition avec les travées hépatiques voisines. Les cellules néoplasiques habituellement peu différenciées empruntent à la fois pour leur diffusion, les capillaires sinusoïdes, et les travées hépatocytaires auxquelles elles se substituent de proche en proche.

Mais, fait essentiel, la charpente conjonctivo-vasculaire préexistante demeure relativement indemne, et sert de support à la tumeur. (stroma d'organe). Les espaces portes demeurent toujours visibles et, parfois même le dessin lobulaire des capillaires sinusoïdes y est conservé.

Distinction entre métastase et cancer primitif du foie

Quelque soit le nombre, et le volume de la prolifération tumoral maligne, il est souvent très difficile de les distinguer l'un de l'autre.

Certes, schématiquement, tant sur le plan étiologique, que clinique, et qu'histologique, tout les oppose.

1) Le cancer primitif est rare en Europe.

Et dans le cas où il survient c'est sur un sujet présentant presque toujours une atteinte hépatique marquée ; en règle, une cirrhose du foie.

- sur le plan anatomopathologique, le cancer primitif se se traduit presque toujours par une hépatomégalie monstrueuse. il réalise : soit une masse tumorale unique, occupant tout un lobe, voire même toute la glande hépatique. Et il affleure la capsule. Soit une masse volumineuse centrolobulaire, entourée d'une mince couche de parenchyme. C'est le cancer en amande de Hanot. Soit enfin des noyaux tumoraux multiples, mais c'est plus rare.

- sur le plan histologique, on distingue deux grandes variétés de cancers primitifs du foie

a) l'hépatome malin :

C'est un épithélioma développé aux dépends des hépatocytes et étroitement lié aux cirrhoses. La plupart des hépatomes ont une disposition trabéculaire avec boyaux en " doigts de gant ". Plus rarement : ils revêtent le type massif avec plasmodes multinucléées. C'est la forme indifférenciée. Parfois, on observe une différenciation de l'hépatome de type

pseudo-glandulaire, acineux ou vésiculaire. Cet hépatome s'entoure le plus souvent d'une stroma réaction très importante.

b) Le cholangiome malin est un épithélioma développé aux dépends des cellules des canalicules biliaires intrahépatiques.

c) Parfois, l'hépato-cholangiome qui est une association des deux types précédents.

Quelle que soit la forme histologique, des hémorragies intratumorales et des lésions de nécrobiose sont fréquentes, et rendent parfois le diagnostic histologique difficile.

La cirrhose ne semble pas induire un type particulier de cancer. Parfois on retrouve le cancer à son début au sein d'un nodule de régénération. Il faut signaler enfin le cancer primitif survenant sur hémochromatose : il est en général représenté par un hépatome trabéculé, multicentrique, disposé en lobules, entouré de fibrose. La surcharge pigmentaire est en règle, absente des cellules néoplasiques.

2) Alors que les cancers secondaires du foie sont d'une très grande fréquence, qu'en règle ils ne surviennent que sur des foies sains, qu'ils revêtent la forme multinodulaire, et qu'ils reproduisent l'épithélium du cancer primitif sauf s'il se produit une dédifférenciation.

Cette distinction peut demeurer hésitante même lorsque l'on a fait un prélèvement en vue du diagnostic histologique : en effet, on peut se trouver devant des aspects glandulaires

différenciés pouvant provenir au même titre, d'un cholangiome d'une métastase ou même d'un épithélioma des voies biliaires intrahépatiques.

Un dernier élément peut être apporté par l'examen histologique et il est d'importance pour différencier un cancer secondaire d'un cancer primitif, c'est l'étude des divers modes d'envahissement local, de proche en proche, du parenchyme hépatique par le cancer.

De ces modes d'envahissement du parenchyme, on a essayé de déduire si le cancer était une métastase ou si c'était un cancer primitif. En fait, en Europe, le cancer primitif est vraiment rarissime : 2 à 3 % de tous les cancers du foie. De plus, on a presque toujours affaire à une tumeur massive et très volumineuse du foie, et on n'a pas affaire à des nodules. Cependant, cela n'est pas constant. En outre, il existe une période de début où le cancer primitif passe par un stade où son volume est limité. De toute façon, dans notre propos qui est celui des micrométastases hépatiques, ce n'est pas l'étiologie d'une hépatomégalie que l'on cherche, mais ce qu'on se doit d'essayer de préciser, c'est la nature d'une petite lésion hépatique grisâtre découverte à la laparoscopie ou au cours d'une laparotomie pour cancer digestif, lors du temps systématique de l'exploration du foie. Lors de la laparoscopie, on peut pratiquer, une biopsie sans oublier que la section en plein tissu cancéreux peut être dangereuse et hémorragique, soit ce sera l'examen histologique de la pièce d'exérèse. Quoi qu'il en soit, le diagnostic histologique est double.

1. Il s'agit de savoir si l'on est en présence d'une lésion cancéreuse
2. Et dans le cas où cette hypothèse est à retenir, s'agit-il d'une néoplasie primaire ou secondaire et quelle est son origine.

De ces deux problèmes, c'est le premier qui est souvent le plus facile à résoudre et de loin.

En effet, pour affirmer qu'il s'agit d'une lésion cancéreuse, il suffit de mettre en évidence l'existence d'une néoformation tumorale maligne, avec des altérations cytologiques caractéristiques et, en particulier, l'existence de mitoses atypiques.

L'étude du mode d'envahissement des différents types de cancer dans le parenchyme hépatique a déjà été proposé depuis longtemps pour en déterminer l'origine :

Le fondement d'une telle discrimination repose sur la loi de l'"épithéliotropisme" proposé par Masson P. Selon celle-ci, un épithélioma montre pendant un certain temps une tendance à envahir de façon préférentielle les épithéliums homologues.

L'envahissement par contiguité d'un épithélioma dans le parenchyme hépatique peut se faire selon différents modes :

1 - par la travée hépatocytaire
2 - par la lumière des sinusoïdes
3 - par les lymphatiques
4 - par envahissement précoce des gros troncs veineux.

1. L'envahissement par la travée hépatocytaire

L'étude de la zone d'accroissement d'un tel épithélioma permet toujours de trouver des régions où les travées des cellules cancéreuses se continuent directement par les travées hépatiques plus ou moins modifiées.

Le cadre kupffrien paraît se maintenir en place, tout au moins, un certain temps, tandis que les cellules hépatiques font place à des cellules manifestement cancéreuses : ceci sans la moindre zone de transition.

Il n'y a alors aucune modification de la disposition architecturale de la travée, mais une simple modification de la cytologie des éléments cellulaires ; en particulier, il y a des modifications de la chromaticité cytoplasmique. Ce n'est que dans les régions périphériques où l'envahissement est plus ancien, que cet aspect trabéculaire, véritablement organoïde, tend à disparaître par entassements irréguliers des cellules cancéreuses et apparition d'un stroma.

Ce type d'envahissement se rencontre presque systématiquement avec des degrés divers d'importance, dans tous les cancers primitifs mais, essentiellement ceux se développant à partir de la travée hépatocytaire.

Parfois, dans certains cas d'épithélioma des voies biliaires intrahépatiques. On ne les rencontre à peu près jamais dans le cas de métastases hépatiques.

2) L'envahissement par la lumière des sinusoïdes.

Dans ce cas, il y a pénétration des cellules cancéreuses dans la lumière même des sinusoïdes, sans destruction kupffé-

rienne et sans atteinte précoce de la cellule hépatique.

Les sinusoïdes sont littéralement injectés des cellules cancéreuses qui se moulent sur leur trajet, les dilatent peu à peu, en écrasant par action mécanique les cellules propres du parenchyme hépatique.

Ces dernières sont détruites ultérieurement, après avoir été isolées par petits îlots au milieu des plages cancéreuses.

Elles demeurent toujours séparées de ces dernières par un stroma qui remplace peu à peu l'architecture kupffférienne. Enfin, et en retard sur la progression des cellules cancéreuses, d'autres fibres collagènes issues des espaces de Kiernan vont apparaître et constituer ainsi un stroma fibreux.

Ce mode d'envahissement est rencontré dans la presque totalité des cancers secondaires du foie, au cours desquels l'infestation d'organes se fait par voie hématogène essentiellement.

Beaucoup plus rarement, il peut se voir de façon parcellaire et épisodique dans la progression d'un cancer primitif des voies biliaires intrahépatiques.

3) <u>L'envahissement par les lymphatiques</u>

Il s'agit là d'un mode de propagation commun à presque tous les épithélioma envahissant le foie sous forme métastatique. Toutefois, dans les métastases hépatiques des cancers digestifs, la voie d'envahissement lymphatique n'est pas la principale : l'envahissement veineux Porte représente la voie essentielle. En fait, la dissémination lymphatique ne se voit

qu'à la période ultime. Dans ce cas, il existe une véritable injection des espaces de Kirnan et dans les éléments fibreux à la suite de la pullulation des cellules cancéreuses les lymphatiques sont distendus alors que les autres formations canalaires sont écrasées et ne sont que difficilement reconnaissables sur les lames.

Ultérieurement, la paroi lymphatique est effondrée et la propagation cancéreuse se fait, alors, directement. Toutefois, en pratique, il est assez difficile de différencier ce type d'envahissement lymphatique des thromboses cancéreuses du système Porte.

En général, ce mode d'envahissement du réseau lymphatique est constamment retrouvé dans les cancers secondaires du foie quelle qu'en soit l'origine. Egalement, il existe dans les zones d'extension des épithélioma des voies biliaires intra et extra hépatiques.

4) L'envahissement par les gros troncs veineux

Il s'agit, macroscopiquement, d'un cancer soit circonscrit, soit multinodulaire, soit massif ; plus ou moins avancé dans son évolution.

C'est un cancer développé sur la base d'une cirrhose préexistante dans le cás du cancer primitif (hépatome). Parfois, le cancer est minime et ne dépasse pas le stade d'un petit hépatome de Géraudel, et ne constituera qu'une simple trouvaille de l'autopsie.

Lorsque la tumeur a évolué, au contraire pendant un certain temps, il existe un véritable dessin arborescent du système veineux hépatique dû à l'injection des vaissaux par le cancer.

Sur une coupe, on retrouve des bourgeons néoplasiques plus ou moins en relief dans toutes les lumières vasculaires. Cet envahissement se fait dans le système Porte et les veines sus-hépatiques presqu'à leur abouchement à la veine Cave, entraînant parfois un syndrome de Budd-Chiari.

Lorsque la coupe intéresse longitudinalement un segment du système Porte, ce dernier se trouve dessiné jusque dans ses plus petites ramifications par la coloration blanchâtre de son contenu cancéreux.

Souvent ce mode d'envahissement massif des troncs veineux portes et sushépatiques se voit dans les cancers primitifs de la travée hépatique. Mais, au cours des cancers secondaires, en particulier ceux qui sont secondaires à des néoplasmes digestifs, l'envahissement du système Porte est constant et même c'est le mode d'envahissement essentiel. Dans les cas de généralisation d'un naevocarcinome on retrouve aussi ce mode d'envahissement.

Ici, nous n'avons considéré que l'envahissement par contiguïté, c'est-à-dire celui qui se fait de proche en proche. Nous envisagerons, la naissance et la migration des métastases dans le chapitre suivant. Cependant, il faut noter que ces métastases emprunteront les mêmes voies que l'envahissement par contiguïté : l'ymphatique, vasculaire.

III - HISTOGENESE DES METASTASES HEPATIQUES

C'est ici que se situe toute l'importance des micro-métastases hépatiques, qui constituent le stade initial de toute métastase hépatique.

A la fin du chapitre, d'après Willis, nous montrerons quelle est l'origine des métastases hépatiques, puis comment elles sont conduites au foie par la veine Porte, et, nous verrons pour finir que ce sont des embols microscopiques des micrométastases qui se fident dans les ramifications les plus fines de la veine Porte. Ce sont des embols venus de la tumeur primitive, qui vont s'y développer, et finalement donner une ou plusieurs métastases de taille plus ou moins importante. Il existe deux moyens pour tous les cancers de s'étendre.

1 - l'un par infiltration des tissus du voisinage, c'est ce qu'on appelle l'extension par contiguïté. Nous venons d'en parler assez longuement.

2 - l'autre ce sont les métastases qui sont constituées par des fragments de la tumeur initiale qui sont transportés à distance par voie lymphatique parfois mais surtout par le système vasculaire. Et en particulier, par la voie veineuse Porte en ce qui concerne les métastases au foie.

Deux théories opposées sur la constitution des métastases ont été invoquées. On verra, qu'en fait, elles sont complémentaires l'une de l'autre.

Selon la 1ère théorie, les métastases seraient la conséquence d'embolies cellulaires tumorales pouvant converger vers cet organe par différents systèmes vasculaires :

+ Système Porte : essentiellement pour les cancers digestifs dont les veines sont tributaires de la veine Porte comme en témoigne la fréquence des métastases hépatiques observées au cours de leur évolution.

+ Voies artérielles hépatiques : pour les cancers bronchiques et les néoplasmes situés dans la grande circulation après relai pulmonaire préalable.

+ Voies lymphatiques : elles se voient essentiellement pour les cancers gastriques, pancréatiques et vésiculaires.

+ Voir même voies veineuses sushépatiques rétrogrades.

Selon la 2ème théorie,

C'est au sein même du parenchyme hépatique lui-même qu'il faut chercher les facteurs favorisant les colonisations métastatiques. On doit noter un certain nombre de faits, qui pourraient expliquer, du moins en partie, ce développement des cellules venant d'une néoplasie primitive, située à plus ou moins grande distance du foie, dans cet organe :

1) le débit sanguin traversant le foie est considérable : 1,5 l par minute ; ce qui accroît les chances de captage cellulaire.

2) ralentissement physiologique du courant sanguin, et disposition tortueuse des capillaires sinusoïdes prédisposant cet organe à l'arrêt des embols cancéreux.

3) Surtout, il faut souligner le rôle éminemment favorable de l'anoxie intermittente contemporaine de la période digestive. Celle-ci fragiliserait les cellules hépatiques et les éléments kupffériens ; tout en maintenant les cellules néoplasiques dans les meilleures conditions physiologiques de leur survie et même de leur prolifération : l'anaerobiose est pour les cellules malignes une condition favorable, par opposition, avec les cellules normales.

Nous allons préciser quelques points concernant l'infestation néoplasique du foie à partir de cancers digestifs primitifs. La localisation au niveau du foie des métastases d'un cancer est d'une extrême fréquence ; mais, en ce qui concerne les cancers digestifs plus de la moitié d'entre eux s'accompagne au cours de leur évolution de dissémination hépatiques. Le foie en effet forme le premier filtre lors de l'essaimage vasculaire des cellules cancéreuses (par voie veineuse Porte).

Sur le plan de l'anatomopathologie un certain nombre de points mérite d'être discuté ; c'est avant tout le mode d'infestation hépatique : c'est-à-dire le transport au foie des cellules malignes. Il peut se faire théoriquement de plusieurs façons :

a) <u>par continuité</u> : c'est un envahissement mais ce n'est pas une métastase. D'ailleurs nous l'avons longuement détaillé au cours de l'étude anatomopathologique. Willis définit ainsi une métastase :

Une métastase est constituée par le transport de fragments cellulaires détachés de la tumeur initiale et transpor-

tés à distance jusqu'au foie (ici en l'occurrence). Elle utilise les mêmes chemins anatomiques qu'utilisait la propagation de proche en proche, c'est-à-dire les faisceaux lymphatiques et les voies vasculaires artérielles et veineuses.

b) les chemins empruntés par les métastases hépatiques

1 - La voie lymphatique : elle est rare surtout dans les cancers digestifs ; sauf à la phase ultime de dissémination lymphatique généralisée. Dans quelques cas, la voie lymphatique se trouve associée à la voie veineuse, c'est surtout le cas dans les cancers du pancréas et de l'estomac.

2 - La voie artérielle : elle est exceptionnelle. Il ne semble pas en particulier qu'elle puisse être invoquée dans les métastases de cancers digestifs abdominaux sauf s'il s'agit de cabcers très particuliers et de dissémination artérielle habituelle. L'anatomo-pathologie montre, en effet, que contrairement à l'hépatome, irrigué par l'artère hépatique, les néoplasmes secondaires sont en intime relation avec la veine Porte. Il n'y a guère que les cancers du poumon et du rein qui métastaseraient par voie artérielle et gagneraient le foie par l'artère hépatique.

3 - C'est la voie portale qui est le mode d'envahissement habituel des métastases hépatiques.

Ceci est confirmé par une série de faits dont les plus importants sont les suivants :

- la disposition anatomique du système Porte qui explique l'arrêt des métastases veineuses dans le foie, en opposition avec le système lymphatique dont la destinée est elle extra-hépatique.

- La migration des cellules cancéreuses par les veines tributaires des cancers digestifs

- L'étude histologique des foies atteints de métastase ont été particulièrement étudiés par Willis.

Les métastases siègent en effet le long des axes vasculaires et sont en relation intime avec les branches de la veine Porte. Alors que les artères et les canaux biliaires sont habituellement respectés, on trouve fréquemment des thrombi néoplasiques dans les veines.

Ce fait capital permet de penser que la veine peut être, elle-même, le point de départ de nouvelles métastases veineuses, qui bien entendu se distribueront en éventail dans le territoire portal commandé par la veine contenant les thrombi néoplasiques.

Alentour, le parenchyme hépatique n'est pas envahi mais refoulé, comprimé : la tumeur se comporte (du moins en apparence) comme un corps étranger clivable du parenchyme hépatique tout au moins anatomiquement, et n'ayant pas tendance à l'envahir au cours de son développement. Il y aura une réaction du parenchyme hépatique du voisinage, c'est une réaction dégénérative adjacente de type graisseux, sans réaction mesenchymateuse. De même, ces métastases n'ont aucune tendance à envahir les organes adjacents. La compression et la réaction du voisinage expliquent donc bien les résultats des ponctions - biopsies et des réactions biologiques.

Cet aperçu sur le foie métastatique nous montre qu'un acte chirurgical est souvent légitime sur ces métastases :

- en effet, il s'agit d'embolies vasculaires dont le nombre peut être restreint, voire même unique.
- la tumeur évolue comme un corps étranger à l'intérieur du foie : elle est clivable.
- l'arrêt des embolies dans les ramifications les plus fines de la veine Porte explique la fréquence des métastases superficielles.
- la possibilité de métastases secondaires, à une première métastase centrale, n'exclue pas les tentatives chirurgicales, car la diffusion se fait dans les ramifications veineuses dépendant du tronc adjacent à la première embolie. La chirurgie hépatique réglée, enlevant tout le territoire dépendant d'une grosse branche de la veine Porte sera alors curatrice.
- la diffusion lymphatique : tel cancer ayant métastasé au foie, pourra n'avoir entraîné aucune atteinte ganglionnaire.
- l'ablation de la tumeur mère met le plus souvent à l'abri de nouvelles embolies. Logiquement, il ne pourra s'agir, s'il y a récidive, après chirurgie correcte, que de petites localisations ayant passé inaperçues avant l'opération ; mais en tout état de cause, il ne pourra pas s'agir de localisations nouvelles.

Enfin, reste le problème de la nidation et de la prolifération d'une embolie néoplasique vasculaire. C'est ce qu'a remarquablement étudié Willis dans son livre " Pathology of tumors ".

Les métastases siègent, en effet, le long des axes vasculaires et sont en relation intime avec les branches de la veine Porte.

Alors que les artères et les canaux biliaires sont habituellement respectés, on trouve fréquemment un envahissement des veines.

- D'une part,

Cette étude porte sur la genèse, le transport par voie sanguine et la nidation de l'embolie néoplasique dans les différents organes et en particulier dans le foie.

- D'autre part,

Elle considère les facteurs qui déterminent qu'une telle embolie évolue et prolifère ou bien disparaisse.

1) L'envahissement vasculaire est la voie essentielle de la propagation des métastases, des cancers digestifs qui sont les cancers les plus fréquents à donner des métastases hépatiques.

a- l'entrée des masses de cellules tumorales dans le flot sanguin :

C'est l'invasion de la lumière des veines par les cancers, qui constitue la base de départ pour que surviennent des embols métastatiques empruntant la voie sanguine.

Les plus importantes sources de métastases apportées par voie sanguine sont représentées par les veines de grande largeur, qui n'ont été atteintes que par une infiltration de leur paroi n'entraînant pas leur complète obstruction.
Ces veines contiennent des masses tumorales ou des thrombi néoplasiques, qui se trouvent en contact direct avec le flot sanguin.

Lorsqu'une tumeur, qui s'est montré extensive et a envahi une veine de petit calibre, et dans un point de son

trajet où elle atteint une grosse veine dans laquelle elle s'abouche, se trouve alors créée une très dangereuse source d'emboliæ néoplasiquæ.

D'ailleurs, ce n'est pas seulement au niveau du foie, que l'envahissement des veines est particulièrement important dans la détermination des métastases. Ainsi dans les nécropsies de malades ayant présenté des épithélioma de la tête et du cou, le plus souvent on a constaté que les principales veines de la région cervicale sont envahies et surtout la veine jugulaire interne.

De la même façon, lors des cancers touchant des viscères drainés par le système Porte, et qui entraînent des localisations métastatiques multiples au foie, le point d'entrée dans le système Porte est le plus souvent trouvé au niveau du tronc porte lui-même ou de ses branches souches principales.

b- <u>La structure, la taille et le nombre des embols néoplasiques transportés dans le courant sanguin.</u>

Les embols tumoraux peuvent consister en masse de cellules néoplasiques dont la taille varie : soit petites, soit au contraire de grande taille. Parfois ce sont des masses où sont mêlées aux éléments cellulaires néoplasiques des parties cruoriques. Les embols libérés par les petites veinules sont habituellement de taille microscopique ; mais celles libérées à partir des gros troncs veineux principaux lors de leur envahissement par la tumeur) peuvent être assez grosses pour entraîner un grave accident aigu de migration dans l'artère pulmonaire, ou l'une de ces deux branches. Des cas mortels ont

décrits. Cependant, cette éventualité de grosses embolies pulmonaires néoplasiques est rare.

La taille des embols tumoraux : l'étude de ceux bloqués dans les artérioles pulmonaires montre que ceux-ci sont le plus souvent retrouvés dans de petits vaisseaux d'un diamètre variant de 50 microns à 200 microns. Ce fait prouve donc que c'est la taille la plus habituelle. Le nombre des embolies tumorales : il peut considérablement varier d'un cas à l'autre. Si l'embolie est libérée à partir d'une petite veine, elle est solitaire ou ce sont des embolies peu nombreuses. En revanche, lorsqu'il s'agit d'une invasion massive d'un large vaisseau ou même d'une cavité cardiaque, il y aura, de façon certaine, constitution de multiples embols qui seront envoyés dans le flot sanguin par décharges répétées.

c- Les trois principales destinations des embolies néoplasiques.

La plupart des embolies vont subir un arrêt dans les artérioles distales ou les capillaires issus des vaisseaux qui les transportaient :

- les embolies libérées dans le système veineux périphérique ou dans les lymphatiques qui sont annexés à ces veines, sont arrêtées dans les poumons.

- celles libérées dans le système Porte le sont dans le foie qui représente le premier filtre lors de la dissémination néoplasique des cancers digestifs.

- quant aux embolies néoplasiques libérées dans les veines pulmonaires, ou les cavités gauches du coeur, elles

sont arrêtées dans un organe où un tissu périphérique, auquel elles sont apportées par le sang artériel périphérique.

1 - L'arrêt de l'embol dans les poumons.

L'obturation des artérioles pulmonaires microscopiques par des embolies néoplasiques peut aisément être vérifiée par l'examen de coupes de poumons provenant de malades ayant été atteints de cancers disséminés avec en particulier métastase pulmonaire.

Mais ces embols bloqués dans les capillaires pulmonaires non seulement peuvent être trouvés dans des poumons présentant des métastases manifestes, mais encore dans des poumons qui en sont dépourvus, ou du moins sont dépourvus de toute métastase visible macroscopiquement.

Il ne sera pas toujours possible pour autant de parler de micrométastase pulmonaire ; en effet, les embols néoplasiques arrêtés dans les artérioles où les capillaires pulmonaires, ne vont pas toujours se développer et évoluer vers la réalisation d'une métastase effective. Bien au contraire, ces embols vont le plus souvent subir une dégénérescence avec disparition totale des cellules cancéreuses au milieu d'une zone de sclérose. Cette réaction fibreuse va complètement réorganiser l'embol ; mais le fait essentiel c'est que les cellules cancéreuses ont disparu, au lieu de proliférer.

Ces dépôts de cellules néoplasiques qui vont involuer, démontrent qu'une métastase est plus qu'une simple embolie de cellules tumorales ; pour qu'il y ait métastase, il faut que l'embol, une fois arrêté dans un tissu qui lui est nouveau, puisse s'y développer.

2 - L'arrêt des embols drainés par le système Porte se fait dans le foie.

De très nombreux auteurs ont pu observer des embolies néoplasiques dans des coupes de foie, au niveau des petites branches de division de la veine Porte.

Elles sont rencontrées dans un foie qui généralement ne présente pas d'altération diffuse de tout son parenchyme (en particulier il n'y a pas de cirrhose). Elles se présentent sous la forme d'amas cellulaires tumoraux dans les petites veines portales dont le diamètre varie de 50 à 500 microns.

Un fait essentiel est souligné par Willis : au contraire de ce que l'on ne pouvait observer dans le poumon, celles des embolies néoplasiques qui sont arrêtées dans le foie ne montre presque jamais aucun signe de dégénérescence cellulaire évoluant vers la disparition de ces cellules au milieu d'un amas fibreux, et il est clair que la plupart d'entre elles vont croître plus ou moins rapidement pour constituer des métastases hépatiques effectives. Toutes vont commencer par le stade de micrométastase puis au bout de délais variables, elles vont augmenter de volume progressivement. Des signes cliniques évidents ne révéleront que les métastases d'un volume important. Le développement des métastases dans le foie semble assez lent.

3 - L'arrêt des embols dans les artérioles périphériques

Comme on pouvait s'y attendre il est bien plus rare d'observer au microscope des embols tumoraux dans les branches du système artériel périphérique. En effet, alors que la tota-

lité du sang veineux périphérique traverse les poumons, et que la totalité du sang portal traverse le foie, ce n'est qu'une part seulement du sang artériel qui traverse tel organe ou tel tissu.

Cependant, récemment, les auteurs ont observé des embols néoplasiques dans le coeur, la rate, la médullo-surrénale, la moelle osseuse et la thyroïde. D'ailleurs les métastases au foie des cancers thyroïdiens et rénaux ne peuvent migrer jusqu'à la glande hépatique que par la voie artérielle.

2) L'importance de la constitution de l'organe vers lequel ont migré les cellules néoplasiques, est déterminante dans la genèse des métastases.

Néanmoins, pour qu'une embolie microscopique bloquée dans une des branches veineuses distales devienne une micro-métastase, il faut que le terrain tissulaire qui entoure la veinule soit favorable au développement des cellules cancéreuses. Or, il est actuellement admis, que les différents tissus représentent pour les métastases véhiculés par le sang des terrains de fertilité très variables.

Il existe de façon certaine un certain nombre de particulairés concernant la distribution des métastases dans les divers tissus et organes. On ne saurait admettre que les mécanismes circulatoires, à eux seuls, soient capables d'expliquer de façon parfaitement claire ces faits. Depuis longtemps, les auteurs ont été frappés par la divergence qu'il existait entre les fréquences relatives des tumeurs métastatiques dans

les divers organes ; et par la distribution particulièrement sélective des métastases pour chaque catégorie de tumeurs primitives. On a ainsi été amené à assimiler les embols de cellules tumorales à " des graines qui auraient été semées et tomberaient dans des terrains de fertilité très variable ".

Il a été conclu par beaucoup que les différents tissus contiennent des facteurs chimiques, enzymatiques et autres qui vont déterminer si les agrégats de cellules néoplasiques arrêtés dans chaque organe va ou non produire des sites de prolifération secondaire de ces cellules néoplasiques.

Cette relation " semence - terrain " est effectivement fondamentale, en ce qui concerne le développement des tumeurs métastatiques.

- En effet, dans le poumon : les embolies tumorales se développement de façon inconstante, et beaucoup d'entre elles, la plupart même dégénère avec réaction fibreuse périphérique. Au contraire dans le foie, les embolies tumorales subsistent et se développent ; celles qui dégénèrent et se sclérosent sont très rares.

Il est clair que le tissu hépatique est un terrain extrêmement favorable pour le développement de la plupart des catégories d'embolies néoplasiques ; alors que le tissu pulmonaire est souvent un terrain peu favorable.

Ces faits ont été confirmés par l'étude de l'activité mitotique des tumeurs métastatiques :

- les métastases d'une certaine tumeur primitive donnée, vont présenter des grandes différences du nombre des mitoses

qu'elles présentent suivant les différentes localisations.

Et pour ce qui est de l'activité mitotique des métastases du foie, il a été constaté qu'elle dépasse de façon habituelle celle des métastases aux autres organes ; et cela de façon très importante.

Elle dépasse aussi l'activité mitotique de la tumeur primitive, elle-même.

La différence est encore très importante : 5 fois ou même 10 fois plus de mitoses au niveau des métastases hépatiques qu'ailleurs.

En effet, la condition des cellules tumorales qu'elle soit seule ou englobée dans un thrombus plus ou moins organisé, ressemble beaucoup à celle des cellules dans une culture de tissu : les besoins nutritifs chimiques et enzymatiques doivent être apportés aux cellules par simple diffusion. Cela du fait qu'il n'y a pas encore de vascularisation reliant la tumeur secondaire à la circulation générale. Comme dans les cultures de tissu, le succès ou l'échec des fragments cellulaires de fragments transplantés, doit nécessairement dépendre de la stabilité chimique du nouveau milieu qui les entoure.

Et, on peut conclure en soulignant que le moment critique pour le devenir des cellules tumorales disséminées dans le sang sous forme d'embols, est le moment précis qui suit immédiatement l'arrêt dans la veinule. C'est au moment de la nidation dans le nouveau tissu que l'embolie peut involuer. En effet, avant qu'il ait achevé d'élaborer des connexions vasculaires avec les tissus qui les entourent par l'intermédiaire

d'un stroma, elles dépendent totalement de la diffusion avec le parenchyme réglé par les lois de l'osmose qui est un phénomène physico-chimique inerte. S'il y a dans ce milieu des facteurs nutritifs, une composition chimique qui convienne aux cellules tumorales, alors l'embolie deviendra micrométastase.

Si, au contraire, la composition chimique du milieu ne convient pas aux cellules de l'embol, elles finissent par disparaître.

C'est probablement à ce stade, tout à fait initial, que la principale cause de l'avortement des embolies néoplasiques se situe ; il réside dans l'existence de facteurs chimiques contraires.

Comme on l'a vu plus haut, il n'y a pas au niveau du foie des aspects microscopiques d'embolisme néoplasique évoluant progressivement vers la disparition des cellules tumorales, avec envahissement fibreux de ces embols. Tout comme la grande fréquence de leur prolifération il faut souligner le nombre de ces foyers de développement métastatique (souvent il y a de multiples micrométastases). Et enfin à noter leur taille variable : en effet certaines vont donner des métastases de volume rapidement croissant. Tout cela démontre clairement que le parenchyme hépatique est un terrain extrêmement favorable au développement des tumeurs. Il a été supposé que ce fait était lié aux grandes qualités nutritives du sang portal, et à la grande abondance du glycogène stocké dans le foie.

Les possibilités très différentes qu'ont les divers organes à favoriser le développement des embolies tumorales

qui viendrait à s'y arrêter est probablement la conséquence des différences très importantes qui existent entre les métabolismes des cellules des différents organes. Pour que les cellules tumorales se développent, il faut que les cellules de l'organe dans lequel elles ont migré contiennent les éléments indispensables au développement des cellules cancéreuses.

Il faut que le milieu tissulaire qui entoure immédiatement les cellules embolisées contienne des éléments nutritifs et autres nécessaires à la vie des cellules tumorales etvà leur prolifération.

IV - LES MICROMETASTASES HEPATIQUES.

En fait, leur importance est considérable car elle représente un stade de tout début des métastases hépatiques.

Elle est rarement reconnue car les signes physiques ne sont pas retrouvé en particulier il n'y a pas encore d'hépatomégalie.

Les examens paracliniques sont muets : à l'artériographie, pas d'image de tumeur hypervascularisée et de façon anarchique ; à la scintigraphie pas de lacune.

Elles sont reconnues lorsqu'une laparotomie est décidée, dans le but de traiter un cancer digestif. C'est souvent aussi lors d'une laparoscopie. Mais pour que cet examen puisse permettre de voie la petite lésion, celle-ci doit obligatoirement siéger sur la face antérieure du foie ou la face inférieure.

Dans le cas de micronétastases situées profondément dans la glande elles sont pratiquement impossibles à déceler sauf en s'aidant d'examens paracliniques très spécialisés.

Lors d'une laparotomie pour cancers digestif ou pelvien, l'exploration du foie est un geste essentiel du chirurgien : recherche au niveau du foie l'existence de noyaux métastatiques contreindiquant toute intervention radicale.

En fait ce temps exploratoire peut être trompeur ; et cela de deux façons opposées :

1) Prendre pour une localisation métastatique des nodules hépatiques qui en fait sont d'une toute autre nature.

2) risque de méconnaissance des métastases microscopiques :

Comment les reconnaître ?

1) Il faut distinguer des micronétastases hépatiques ce que l'on pourrait appeler les fausses métastases hépatiques ; ce sont des lésions inflammatoires ou des malformations vasculaires qui ne sont en rien des éléments cancéreux.
Ce sont des nodules de très petite taille, qui sont constatés à la surface du foie par le chirurgien lors de l'exploration. Elles représentent soit des réactions inflammatoires dites à corps étrangers divers soit des malformations congénitales touchant le système vasculaire : c'est le cas des angiomes du foie.

Le plus grave, serait devant ce que l'on considérerait à tort, comme un envahissement hépatique de renoncer à l'intervention radicale sur le cancer primitif. Dans un article de 1945, c'est ce que souligne le Professeur L. Léger.

L'exploration du foie constitue un geste essentiel au cours de toute laparotomie pour un néoplasme digestif, et la constatation au niveau de la glande hépatique, d'un OU DE PLUSIEURS noyaux métastatiques constitue une contre-indication formelle à une intervention radicale, qui par ailleurs se présente parfois comme réalisable, voire idéalement simple.

Mais ce temps préalable d'exploration, s'il est nécessaire, peut aussi être trompeur, écrit le Pr. Léger.

Et, pour preuve, il donne les deux observations suivantes :

1ère observation :

Un homme de cinquante-cinq ans, est examiné en septembre 1943 par le Pr Léger. Le malade a subi, deux ans auparavant, une coëliotomie exploratrice qui a fait constater l'existence d'un petit néoplasme pylorique de la taille d'une noix, parfaitement mobile, mais, dont l'éxérèse a parue contre-indiquée par la constatation sur la face convexe du foie, près de son bord antérieur, de trois taches blanchâtres de 10 millimètres sur 3, un peu surélevées ; il a été pratiquée une gastroentérostomie dont le patient a tiré un bénéfice réel mais transitoire.

Au bout d'un an, l'état général du malade a progressivement décliné. Lors du premier examen, c'est un malade au lit depuis plusieurs semaines, asthénique, amaigri, très anémique : (le taux des globules rouges reste entre 1 600 000 et 2 000 000 malgré les transfusions. Les membres inférieurs sont gonflés par l'oedème.

L'examen clinique permet de percevoir une tumeur épigastrique du volume d'une orange parfaitement mobile.

L'examen radiologique confirme le diagnostic de cancer du pylore. C'est le médecin traitant du malade qui a appelé en consultation le Pr Léger, parce qu'il s'étonne d'une survie de deux ans, qui lui paraît difficilement compatible avec la notion admise de cancer secondaire du foie.

A priori, aucun acte chirurgical ne semble devoir être tenté, mais une énorme éventration occupant toute la hauteur de la ligne xypho-ombilicale permet d'explorer parfaitement toute la région coeliaque et de palper au travers de la seule épaisseur de la peau la surface de la glande hépatique, sur laquelle le Pr Léger ne sent aucun nodule suspect.

Aussi, une laparotomie est-elle réalisée, après transfusion.

Une exploration prolongée du foie, écrit le Pr Léger, ne révèle aucun noyau ni aucune tache suspecte.

La tumeur pylorique est parfaitement mobile. Gastrectomie L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un épithélioma canaliculaire.

Le malade regagne son domicile quinze jours plus tard. Lorsqu'il sera revu plusieurs mois après, ce sera un sujet ayant repris une activité normale et entière ; l'appétit est revenu ainsi qu'un embonpoint normal. Une numération dénombre 4 600 000 globules rouges. Ayant revu le malade en mars 1945, le Pr Léger déclare : " Cette amélioration s'est maintenue jusqu'à ce jour ".

2ème observation :

Une femme de quarante quatre ans, présente en 1938 des crampes épigastriques tardives à irradiations dorsales et des vomissements bilieux et alimentaires survenant deux ou trois jours de suite avec accalmies de plusieurs jours. Au bout de trois mois, le diagnostic d'appendicite chronique entraine une appendicectomie.

Deux jours après cette intervention, survient une hématémèse très abondante de sang rouge et de caillots. Puis tout trouble disparaît pendant un an. En 1940, survint une seconde période douloureuse. Crampes transfixiantes tardives, nausées et vomissements alimentaires se produisant tous les jours pendant six mois.

Survint alors une seconde hématémèse de sang rouge et la malade cesse de souffrir pendant un an et demi.

En 1942, troisième poussée douloureuse identique aux deux premières, avec douleurs quotidiennes pendant six mois ; c'est alors qu'est pratiqué un premier examen radiologique, qui montre : " une zone douloureuse de la partie moyenne de la petite courbure, avec rigidité segmentaire et spasme de la grande courbure en regard ".

Les clichés montrent en effet un aspect infiltré semi-rigide, allant de l'angle gastrique à la partie moyenne de la petite courbure horizontale. En face, sur la grande courbure, une incisure constante ébauche une biloculation. Malgré les signes d'infiltration pariétale, le diagnostic d'ulcère probable est porté.

L'intervention est réalisée en août 1942, par un chirurgien de Rouen. Ce chirurgien trouve :
- un épithélioma gastrique de taille très petite mais accompagné de nombreux ganglions volumineux, et
- d'un gros noyau hépatique près de la vésicule, qui lui paraît métastatique.

Devant cette " dissémination lymphatique ", on referme, après avoir prélevé : - un ganglion
et - un petit nodule péritonéal, en vue d'un examen histologique.

Mais, l'examen histologique (J. Delarue) donne des résultats " STUPEFIANTS " (écrit le Pr Léger). Les voici :
a) le ganglion : est en état d'hyperplasie lymphoïde inflammatoire banale,
b) le nodule péritonéal : est le siège d'une réaction inflammatoire à corps étrangers. Celle-ci est représentée par des nodules de substance végétale en fibres, enkystés dans de nombreux plasmodes multinucléés et environnés par une sclérose circonscrite de l'épiploon,
et surtout, IL N'Y A PAS LE MONDRE SIGNE DE TUMEUR MALIGNE.

La malade est soulagée pendant deux ans et ne présente plus ni douleurs ni vomissements ; et elle engraisse de 10 kgs. Mais en juin 1944, réaparaissent des douleurs post-prandiales violentes, suivies de vomissements alimentaires tous les jours. L'appétit est conservé. Alternative de diarrhée et de constipation. L'entourage de la malade s'étonne d'une survie aussi longue chez une femme atteinte d'un cancer secondaire du foie ;

c'est pourquoi il demande l'avis du Pr. Léger.

" Certes, depuis le début de la maladie la malade a maigri de 35 kgs, mais l'état général est assez bien conservé ", souligne-t-il.

L'examen physique est négatif, en particulier le foie n'est ni gros, ni dur, ni douloureux, ni marronné.

Une nouvelle série de radios met en évidence des déformations semblables à celles qui existaient sur la première série, mais, plus nettes :

- un aspect infiltré allant de l'angle gastrique à 1cm du canal pylorique ;
- dans cette infiltration une niche en plateau, petite ;
- une biloculation de l'antre par attraction de la grande courbure vers la lésion.

Le diagnostic de cancer gastrique ne paraît pas faire de doute, mais l'existence d'une métastase hépatique est probable ; une laparotomie exploratrice est réalisée par le Pr Léger en novembre 1944 (sous rachianesthésie). Compte rendu opératoire :

1- " on trouve un petit cancer du segment horizontal de la
" la petite courbure, parfaitement mobile
" du volume d'une noix verte, de consistance dure
" à son niveau la séreuse n'est pas infiltrée : on ne note
- ni dépoli
- ni granulations

2- " il existe de plus à la face inférieure du foie, un noyau
" unique du volume d'une noix, que l'on pense métastatique

3- " Enfin on décèle quelques petits noyaux lenticulaires blan-
" châtres disséminés le long d'une bandelette du colon transerse.
" On pratique une hépatectomie partielle au bistouri électrique,
" et, on prélève un des noyaux lenticulaires du colon.
" Enfin, malgré la dissémination métastatique probable, on se
" décide à faire une gastrectomie, qui se présente comme plus
" facile, et ne paraît pas devoir être plus grave que la gastro-
" entérostomie.
" Gastrectomie Finstérer.

L'EXAMEN ANATO-PATHOLOGIQUE :

Ses résultats sont aussi " stupéfiants " que ceux du premier :

+ la pièce opératoire montre, à cheval sur la petite courbure de l'antre, une zone un peu déprimée, sans aucun pli, large d'environ 3 à 4 cms.

Sur cette dépression, saillent sur chaque face quelques saillies godronnées, molles et rouges. Enfin, sur la face postérieure de la lésion, se trouve une ulcération superficielle d'un demi centimètre de diamètre.

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE :

1) DE LA LESION GASTRIQUE.

Il montre une muqueuse atrophique sur de longues étendues, avec disparition complète de la structure normale.

En certains points cette muqueuse montre quelques glandes en métaplasie intestinale. Ailleurs, elle est le siège d'une

transformation épithéliomateuse à cellules isolées qui constituent une mince couche au dessous de la musculaire muqueuse. Dans la sous-muqueuse correspondant au cancer, on note un oedème, des phénomènes de congestion capillaire importants.
En un point seulement, les cellules cancéreuses semblent avoir essaimé dans un étroit secteur de la sous-muqueuse, immédiatement sous la musculaire muqueuse ; et, à ce niveau les éléments épithéliaux sont entourés d'une réaction conjonctive plus dense qu'ailleurs.

Sur une vaste étendue correspondant à l'exulcération macroscopique, la digestion peptique des cellules cancéreuses les réduit à une mince couche que recouvre la musculaire muqueuse ; et, dans une zone limitée de cette ulcération, la perte de substance dépasse la sous-muqueuse, interrompt la couche musculeuse et repose sur un nodule de tissu conjonctif dense qui intéresse toute la paroi gastrique.

Cette dernière ulcération, malgré son caractère mutilant, bien qu'on n'y voit pas d'élément néoplasique, ne peut être interprété comme un ulcère : la transition insensible avec des régions épithéliomateuses exulcérées permet d'affirmer qu'il s'agit d'un point du cancer où la digestion peptique a détruit d'abord l'épithélium, puis les tuniques sous-jacentes. L'ensemble des caractères histologiques de cet épithélioma sont ceux <u>des cancers muco-erosifs à marche lente.</u>

2) <u>LES GANGLIONS.</u>

examinés <u>ne sont pas envahis</u>

3) LE NOYAU HEPATIQUE

répond à deux angiomes caverneux.

4) LE PETIT NOYAU PRELEVE SUR LE COLON

c'est un nodule inflammatoire avec réaction macrophagique et scléreuse, développée autour d'un corps étranger de nature végétale (débris de coton)

De ces faits, le Pr Léger, tire un certain nombre de conclusions :

" Ainsi, dans deux cas, la constatation d'une lésion hépatique ayant été faite, et considérée a tort comme néoplasique , ce qui a conduit les chirurgiens à une abstention regrettable ".

Les aspects de ces atteintes hépatiques étaient :

+ dans le premier cas, celui de 3 macules blanchâtres en taches de bougies, non retrouvé au cours de la deuxième intervention, de deux ans plus tardive. Il ne peut s'agir de nodules néoplasiques dont il faudrait alors admettre la régression spontanée. Aussi, est-on obligé de penser qu'il s'agissait de lésions inflammatoires de type péri-hépatite, prise à tort pour du cancer.

+ dans le second cas, l'aspect est différent : il est franchement modulaire. Deux plus tard, il est, d'ailleurs, retrouvé non modifié, mais l'histologie montre la nature angiomateuse de ce noyau. Ces angiomes sont des malformations vasculaires, qui sont relativement fréquentes au niveau du foie.

Et, l'auteur de cet article remontant à 1945, poursuit :
" Chez ces deux malades, la constatation de ces pseudométastases a retardé de deux ans l'intervention radicale, et ainsi diminué les chances de guérison.
" Ces faits nous paraissent permettre de discuter la valeur de l'exploration du foie au cours des laparotomies pour cancers digestifs.
" En pratique, il faut bien reconnaître que l'examen peropératoire du foie ne permet d'explorer correctement que le versant antérieure de la face supérieure et le segment péripédiculaire de sa face inférieure ".

Une grande partie de la surface de la glande, donc, demeure inaccessible à l'exploration.
" Quant à la détection de nodules intra-hépatiques par le palper de l'organe, il est vraisemblable qu'elle est assez infidèle ".

Les métastases profondes sont rares, comme nous l'avons vu en étudiant l'histogénèse des métastases hépatiques.
En effet, on peut admettre que sauf exception, les métastases sont à fleur d'organe.
" Néanmoins, il faut reconnaître que le chirurgien se contente, pour justifier l'éxérèse d'un cancer digestif, d'une constatation assez approximative de l'intégrité macroscopique du foie ; elle ne tient aucun compte de la possibilité de métastases microscopiques.
" Mais nous voulons en présentant ces deux observations, attirer l'attention sur les dangers de l'abstention chirurgicale

en présence :

- d'une métastase unique ou
- de plusieurs noyaux métastatiques topographiquement voisins et d'exérèse possible.

" A trop respecter le dogme classique de l'abstention, on risque d'être timoré et de laisser évoluer un cancer parfaitement extirpable.

" Dès lors, pouvons-nous, avant ou en cours d'intervention, mieux apprécier l'état de la glande hépatique ?

" L'hépatographie apparaît impuissante à mettre en évidence les métastases de petit volume, les plus intéressantes pour le chirurgien ".

L'auteur de cet article écrit en 1945 désigne le temps parenchymateux d'une splénoportographie classique ; ce n'est qu'environ vingt ans plus tard, que sera mis au point, le seul examen complémentaire susceptible de visaliser une micrométastase hépatique :

L'HEPATOGRAPHIE LIPIODOLEE PAR VOIE TRANSPLENIQUE

" Et, la biopsie per-opératoire n'apparaît pas sans danger, car un prélèvement portant sur les lacs sanguins d'un des angiomes du second malade, aurait sans doute déterminé une hémorragie dont il aurait été difficile de se rendre maître. Quant à la section en plein tissu cancéreux elle n'est pas à recommander cela d'autant que la plupart des métastases au foie sont hypervascularisée (vaisseaux anarchiques, lacs sanguins). Il existe donc, ici encore un risque de survenue d'hémorragie difficile à contrôler.

Et, c'est, alors, la formulation des conclusions du Pr Léger.

" Aussi, nous demandons-nous s'il n'est pas plus logique, en présence d'un cancer localement extirpable, ne s'accompagnant ni d'ascite ni de granulations péritonéales, mais, compliqué d'un noyau hépatique ou de plusieurs, mais voisins, d'en pratiquer l'exérèse par hépatectomie partielle, en même temps qu'est effectué l'opération radicale sur la tumeur primitive.

" C'est là sans doute le seul moyen d'éviter de prendre pour cancéreux des nodules hépatiques qui n'en ont que l'aspect. Et cela n'aggrave pas sensiblement l'intervention.

Voici, l'attitude pratique que recommande le Pr Léger :

" L'hépatectomie partielle suivie d'examen histologique constitue le seul moyen d'éviter de prendre pour cancéreuses et métastatiques des lésions qui n'en ont que l'apparence.

" Et elle paraît susceptible, même lorsque l'exérèse a porté sur des noyaux cancéreux, de donner des résultats satisfaisants".

Deux hépatectmies partielles, pour métastases d'origine ovarienne et thyroïdienne ont été suivies de survies appréciables contrôlées et supérieures à :

- 6 ans pour la première
- 2 ans pour la deuxième.

Dans le chapitre prochain, nous verrons que, actuellement, ce fait est tout aussi réel sur des séries de malade. En particulier, les survies des malades porteurs d'un néoplasme avec métastases au foie ont des survies très considérablement

augmentées, si l'attitude préconisée ci-dessus a été choisie (et a pu l'être : l'hépatectomie est impossible si les métastases sont diffuses) par rapport aux survies des malades pour lesquels l'abstention aura été choisie.

2) Inversement, la reconnaissance d'une micrométastase réelle est, elle, très difficile, le plus souvent. Beaucoup plus en tout cas que celle d'une volumineuse métastase hépatique que l'on peut détecter d'emblée.

Cela est surtout vrai, pour les micrométastases qui siègent sur la face postérieure du foie, zone qui n'est pas visible à la laparoscopie.

Il en est de même pour les métastases qui siègent dans la profondeur du parenchyme hépatique, bien que le fait soit rare.

En effet, d'après la systématisation vasculaire hépatique, ce sont les veinules Porte distales, de très petit calibre, qui se trouvent en surface.

a- On verra d'abord quels sont parmi les examens complémentaires, permettant de reconnaître les métastases hépatiques, au stade infraclinique, ceux que l'on pourra essayer d'utiliser pour la détection des micrométastases hépatiques.

b- Ensuite, nous considérerons le pronostic général des métastases hépatiques avec leurs conséquences thérapeutiques.

a. Mise en évidence des micronétastases hépatiques.

La localisation au niveau du foie des métastases d'un cancer est très fréquente. Plus de la moitié des cancers digestifs s'accompagne au cours de leur évolution d'une telle dissémination hépatique. Certes, ces métastases sont parfois découvertes à l'intervention : leur siège, leur nombre sont autant de facteurs qui peuvent modifier la tactique opératoire, et conduisent parfois à renoncer à l'intervention envisagée initialement.

Il est donc nécessaire de mettre en oeuvre tous les moyens qui permettent de les reconnaître auparavant. Aussi leur recherche fait-elle aussi du bilan systématique pré-opératoire.

1 - Les épreuves biologiques.

Les perturbations du bilan fonctionnel hépatique sont essentiellement fonction du nombre et du siège des métastases. Si celles-ci ont un retentissement sur les canalicules biliaires, les épreuves biologiques peuvent être en faveur d'un ulcère par rétention : avec augmentation simultanée du cholestérol, de la bilirubine, et des phosphatases alcalines.

Certains dosages que l'on a l'habitude de faire dans les tumeurs hépatiques ne sont pas tant spécifiques des cancers du foie que du syndrome de cholostase qu'ils entraînent.

+ C'est le cas de l'élévation des phosphatases alcalines qui est élevé au cours des rétentions biliaires ; mais l'est aussi au cours de certaines affections osseuses.

+ Deux enzymes atteignent des chiffres élevés dans le sang, lors des cancers du foie qu'ils soient primitifs ou secondaires. Ce sont la leucine amino-peptidase, et la 5'nucleotidase.

+ Les gamma glutamyl transpeptidases seraient augmentées dans 90 % des cas de métastases hépatiques, même lorsqu'il n'y a pas d'ictère.

+ La guanase est un enzyme spécifiquement hépatique qui permettrait de faire le diagnostic entre ictère par hépatite où elle est augmentée ou ictère par rétention où ses taux sont normaux. Par ailleurs, elle serait élevée dans les cancers du foie s'accompagnant d'ictère, et ne le serait pas dans les formes anictériques.

En conclusion, l'association d'un syndrome clinique et biologique d'ictère rétentionnel à une élévation de la guanase doit faire suspecter l'existence d'un cancer du foie. Mais, elle ne permet pas de distinguer un cancer primitif d'un cancer secondaire.

Cependant certains examens le peuvent :

Les alphafoetoproteines.

Leur recherche positive sont en faveur du caractère primitif du cancer. Dans des cas exceptionnels, il est arrivé qu'elles aient été découvertes lors de cancers secondaires. Mais c'est rarissime.

La découverte de certains iso-enzymes, telles ceux de l'aldolase et de la phospho-fructo-kinase serait en faveur d'un cancer primitif.

Pour terminer, rappelons que dans les urines, lors des métastases carcinoïdes hépatiques, il y avait une augmentation de l'acide 5-hydroxy-indolacétique.

2 - Ma découverte radiologique des métastases hépatiques

Certes, les examens radiologiques des champs pulmonaires peuvent montrer d'éventuelles métastases pulmonaires associées. En fait, les plus intéressants des examens radiologiques sont constitués par les opacifications vasculaires.

C'est surtout vrai pour les métastases d'un volume notable, quant aux micrométastases, c'est un problème diagnostic assez difficile.

a - l'artériographie hépatique

Elle est réalisée soit par aortographie, soit par cathétérisme sélectif de l'artère hépatique et de la mésentérique supérieure.

Un point important à souligner, c'est que la plupart des métastases hépatiques sont vascularisées par l'intermédiaire des branches de l'artère hépatique.

Les 2/3 possèdent une riche vascularisation artérielle avec image d'encorbellement, d'écartement des branches de l'artère hépatique. Certains caractères sont propres à ces métastases.

+ au temps artériel : augmentation du calibre de l'artère hépatique ;

+ au temps artériolaire : des images de néovascularisation donnant un aspect " en touffes " avec parfois shunt

artérioveineux intrahépatique.

+ au temps parenchymateux : on a un aspect non homogène du foie avec association de zones opaques et de zones non vascularisées réalisant un aspect dit " en boule de gui ". Cependant l'artériographie n'est pas exempte d'erreurs. Les métastases de petite taille ne sont pas toujours visibles : il faut au moins qu'elles aient 1 cm de diamètre pour être visibles à l'artériographie. De plus l'image d'encorbellement est une image qui traduit une masse hépatique mais elle peut être aussi bien bénigne que maligne.

b - La splenoportographie

Certes, cet examen pourrait être de moindre intérêt que l'artériographie du fait que la vascularisation des métastases hépatiques est essentiellement artérielle. En fait, elle peut montrer les images caractéristiques de refoulement, voire d'amputation d'une ou plusieurs des branches de la veine Porte par de volumineuses métastases. Mais dans sa forme classique, et usuelle, elle ne visualise que rarement les métastases de petite taille. Parfois, elle peut les visualiser au temps parenchymateux (hépatographie) sous forme d'image lacunaire.

Très récemment, il a été proposé de sensibiliser la splénoportographie par l'HEPATOGRAPHIE LIPIODOLEE.

On la réalise par l'injection intrasplénique de lipiodol marquée ultrafluide qui permet l'opacification des ramifications vasculaires les plus fines ; de ce fait, elle dessinerait les contours des tumeurs de petite taille. Ce serait en fin de compte le meilleur examen pour permettre de voir une

micronétastase invisible à la laparoscopie.

En outre, le produit de contraste restant plusieurs semaines dans le foie, cela permet de juger de l'efficacité d'une chimiothérapie en montrant les modifications des masses tumorales au cours des semaines.

c - L'exploration isotopique

La scintigraphie hépatique : elle visualise les métastases sous forme de zones d'hypofixation. C'est un examen de valeur inconstante. Cela pour deux raisons : d'une part elle ne dépiste pas les petites tumeurs, du moins pas celles de moins de 2 cm de diamètre ; d'autre part, elle ne visualise pas non plus les métastases plus profondes enfouies à plus de 5 cms de la surface du parenchyme hépatique.

On a essayé d'utiliser les macroagrégats qui compléteraient cet examen dont l'insuffisance nous est apparu.

Les macro-agrégats.

Ce sont des albumines humaines marquées à l'ioderadioactif qui, injecté dans l'artère hépatique, par cathétérisme sélectif, ne franchissent pas la barrière capillaire hépatique ; et, de ce fait, se fixent au niveau de la tumeur.

Si les tumeurs sont hypervascularisées, on obtient donc une hyperfixation s'opposant à un " trou " à la scintigraphie, à l'opposé une métastase hypovascularisée (1/3 des métastases) donnerait un trou aux deux types de scintigraphie.

Enfin, deux examens importants :

1 - La laparoscopie : elle permet d'affirmer le diagnostic en montrant la présence de nodules tumoraux à la surface du foie, elle peut montrer aussi une carcinose péritonéale ou une ascite qui était, cliniquement pas détectable. Elle peut être en défaut, pour des métastases siégeant à la face postérieure du foie ou, dans la profondeur du parenchyme.

2 - La ponction biopsie :

De préférence réalisée sous contrôle laparoscopique, afin de bien porter en plein nodule tumoral ; dans ce cas, elle affirme le diagnostic.

Cependant, il existe certains risques hémorragiques à ponctionner dans des tumeurs malignes dont on sait qu'elles ont souvent une hypervascularisation très marquée.

b) Le diagnostic de métastase hépatique étant porté, quels en sont le pronostic et les possibilités thérapeutiques.

La chirurgie d'exérèse pour les métastases du foie n'est pas devenue très habituelle ; et encore bien moins celle des hépatectomies réglées. Cependant, il semble que l'espérance de survie offerte par l'intervention soit bien supérieure à celle offerte par l'abstention.

Un fait démontre que les métastases hépatiques sont les plus graves des métastases :

La survie des cancéreux atteints de métastase hépatique est très inférieure à celle des autres cancéreux, même s'ils sont porteurs de métastases extrahépatique : pulmonaire, ou osseuse.

Une statistique américaine établie par Jaffre et collaborateurs, portant sur près de 400 malades, répartie sur plus de 25 années,, donne une survie spontanée mpyenne, de 75 jours après la découverte des métastases hépatiques.

Avec 6,6 % de survie à 1 an.

Et, une survie maximum de 2 ans et 11 mois.

Cependant, cette survie dépend du siège du cancer primitif :

Elle est de 42 jours pour les métastases des voies biliaires

de 60 jours pour les métastases des cancers de l'estomac

et de 4 mois 1/2 pour les métastases des cancers du colon.

Par ailleurs, il semble que les malades ayant des métastases hépatiques associées à d'autres localisations métastatiques, aient une survie identique à celle des malades n'ayant que des métastases hépatiques.

Deux statistiques comparatives entre la survie spontanée et la survie après exérèse des métastases hépatiques de cancers coliques montrent ceci :

- Les cas où il n'y a pas eu de resection hématique ont un pourcentage de survie : à 2 ans de 9 %

et à 5 ans de 0 %

- Alors que les cas à qui ont a fait une resection hépatique ont un pourcentage de survie : à 2 ans de 53 %

et à 5 ans de 23 %

Des cas de guérison éloignée (à 8 ans, à 10 ans ou plus) sont retrouvés chez différents auteurs après exérèse des métastases hépatiques. En outre, il faut souligner que les survies sont de bonne qualité : les malades meurent plus par généralisation du cancer que par récidive locale.

La chirurgie semble donc améliorer la survie.

Cependant, dans le choix du traitement chirurgical, vont intervenir certains éléments tirés de l'étude de la tumeur :

1 - l'intervalle de temps écoulé entre l'apparition de la métastase et l'exérèse de la tumeur primitive. Plus cet intervalle est grand, plus les chances de survie sont appréciables.

2 - la nature du cancer primitif a une incidence sur le pronostic : c'est parmi les cancers coliques primitifs que l'on retrouve les plus longues survies.

3 - le nombre des métastases :
est un élément déterminant, essentiel. Pour une métastase unique, la survie : à deux ans est de 78 %
à cinq ans de 39 %
Alors que pour des métastases multiples, elle est :
à deux ans est de 27 %
à cinq ans de %

Donc, l'influence aggravante des métastases multiples est indéniable. Cependant, il faut distinguer les métastases simultanées toujours plus graves, et avec courte survie, des métastases successives, de bien moins mauvais pronostic, et

qui peuvent permettre d'assez longues survies.

Dans ce cas, il faudra procéder à des exérèses itératives des métastases hépatiques successives.
Il semble que les métastases apparaissent successivement, avec des localisations hépatiques et extra-hépatiques, chacune évolue pour son propre compte, ce qui peut entrainer d'assez longues survies, sinl'on procède à des exérèses successives.
L'étude des résultats semble prouver la supériorité de la chirurgie sur l'abstention. Ces résultats sont cependant fonction, du moins partiellement du type de la résection proposée :
++ les hépatectomie lobaire réglées :
on enlève en bloc avec le segment hépatique intéressé les éléments portaux, artériels, biliaires et sus-hépatiques ; on passera au large des lésions : ces interventions ont donc, théoriquement, moins de chance de méconnaître des nodules métastatiques proche de la tumeur.

Il n'est cependant pas prouvé que ces exérèses larges soient supérieures à des excisions plus économiques.
En effet, une exérèse large n'évite pas toujours que, malgré des limites apparemment saines, une colonisation de plexus veineux sus-hépatiques soit constaté sur les coupes, lors de l'examen histologique.
Et, surtout la gravité des hépatectomies majeures ne peut être méconnue. Pour les hépatectomies majeures, la léthalité est proche de 50 %.

++ Il apparait, en fait, qu'un certain nombre d'exérèses limitées aient permis d'obtenir des survies équivalentes à des exérèses élargies :

Selon FLANAGAN et FORSTER; voici quelle est l'influence du type de l'hépatectomie sur les pourcentages de survies à 2 ans et à 5 ans :

- pour les lobectomies gauches : survie à 2 ans : 53 %
  à 5 ans : 15 %
- pour les lobectomies droites : survie à 2 ans : 40 %
  à 5 ans : 15 %
- pour les métastasectomies : survie à 2 ans : 55 %
  à 5 ans : 39 %

- Il est certain que les hépatectomies majeures sont effectuées pour de volumineuses métastases ou pour des métastases multiples (mais, touchant électivement un lobe ; si elles ont diffusé dans les deux lobes, la chirurgie n'est plus de saison. Il ne reste plus à proposer au malade qu'une chimiothérapie.

Il n'en demeure pas moins que l'ablation localisée d'une métastase unique est parfaitement valable.

C'est en tous cas l'intervention dont le malade tirera le plus de profit. Comme si la dissémination intra-hépatique était un phénomène tardif, et comme si la tumeur visible demeurait un certain temps isolé.

Soulignons donc, pour finir, la gravité et le pourcentage important de la mortalité chez les malades a qui ont été faite des hépatectomies majeures : lobectomies, et, surtout, droite.

Et, surtout, quand on a fait une hepatectonie droite élargie Elle comporte une forte mortalité post-opératoire immédiate.

Les indications de la chirurgie sont toutefois restreintes.

Il semble que 23 % environ des cancers digestifs, sont trouvés accompagnés de métastases hépatiques.

Et, il n'y a que 5 % d'entre elles, qui soient extirpables. Il semble donc que ce n'est qu'une fois sur vingt, seulement, que l'exérèse peut être envisagée.

CONCLUSIONS

Apparemment les micrométastases hépatiques sont des lésions bien moins fréquentes que les métastases cliniquement patentes. Ce n'est qu'une impression fausse, liée à ce que la découverte des micrométastases est souvent assez difficile.

En effet, lorsque ce sont des micrométastases superficielles touchant les faces et les bords du foie visibles à la laparoscopie, ou explorables par le chirurgien, elles sont de découverte assez aisée. Mais, si elles sont profondes ou siègent dans la partie postérieure du foie, il n'en sera plus de même : seule l'hépatographie lipiodolée par voie transplénique pourra les montrer. L'intérêt de ces lésions est double :

1 - Loin d'être rares, elles représentent le stade initial de toute métastase hépatique. On peut parler de micrométastase hépatique à propos d'un embol néoplasique, qui s'étant bloqué dans une des veinules portes distales, trop fines pour permettre son passage, et qui, ayant survécu grâce à des apports nutritifs du milieu environnant, achève sa nidation dans le parenchyme hépatique. C'est-à-dire établit des rapports avec le nouveau tissu par la constitution d'un stroma. C'est par l'intermédiaire de ce stroma que vont apparaitre des liaisons vasculaires entre l'embol bloqué et les organes qui l'entourent et, surtout avec la circulation générale.

C'est à partir du moment où l'embol néoplasique acquiert une vascularisation propre, qui le rend relativement indépen-

damment du parenchyme voisin, que l'on peut parler de micro-métastase hépatique. En effet, à ce moment-là elle peut recevoir par voie sanguine les facteurs essentiels à son développement tandis qu'auparavant il dépendait des phénomènes de diffusion.

2 - Mais surtout c'est sur le plan chirurgical que ces nécrométastases hépatiques ont un grand intérêt : elles vont permettre lorsqu'elles sont uniques ou en nombre restreint, réparties dans le même lobe du foie, de réaliser des interventions peu importantes, et qui souvent vont apporter une survie considérable au malade. On a d'autant plus de chances de guérison en traitant les micrométastases que l'intervention sera très peu choquante : c'est la micrométastasectomie. De plus, au stade de micrométastase, il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire important : en effet, il semble que l'envahissement lymphatique ne survienne que secondairement.

C'est pourquoi devant tout nodule hépatique suspect, lors d'une laparotomie pour cancer digestif, il est important de faire une hépatectomie partielle et d'associer dans le même temps opératoire l'intervention radicale sur la tumeur primitive.

Cela permettra d'éliminer ce qui n'est pas néoplasique par l'examen histologique de la pièce d'exérèse.

Et, cela permettra en cas de micrométastase hépatique unique, d'espérer avoir sinon toujours guéri le malade, du moins de lui avoir apporté plusieurs années de survie.

ICONOGRAPHIE GENERALE

1 - ORCEL L — La ponction biopsie du foie dans le diagnostic des cancers primaires et secondaires
Acta gastroentérologie belg.
Déc. 1961 24 n° 19 - 677-684/

2 - PEKELE et CLOT P. — Les métastases hépatiques. Leur découverte Possibilités actuelles de traitement
Revue du Praticien 21 mai 1971 21 n° 15
2565-2581

3 - CHAMPEAU M. MINEAU P. et CHALEIL B. — A propos du dépistage et du traitement des métastases hépatiques des cancers digestifs
Arch. Mal. appareil digestif
Mai 1961 50 n° 5 p. 530-538.

4 - DELARUE J., CHOMETTE G., AURIOL M.
Les cancers secondaires du foie
Anatomie pathologique et application à l'exploration radiologique
Arch. mal. appareil dig.
Déc. 1963 52 n° 12 p. 1296-1307.

5 - LEGER L. — Les fausses métastases hépatiques
Presse Médicale 30 avril 1945 113-115

6 - ORCEL L. — La notion d'atteinte segmentaire et de zones de cancérisation en pathologie hépato-biliaire
Ann. ana. path.
1 n° 3 1956 pp. 329-361.

7 - FENSTER L.F. et KLATSKIN G.
Les manifestations des tumeurs métastatiques du foie. Etude de 81 malades soumis à la Biopsie à l'aiguille
American Journal of medecine
Août 1961 31 n° 2 pp. 238-248.

8 - CONN H.O. et YESNER R.
Reevaluation des Ponction-Biopsies dans le diagnostic des cancers métastatiques du foie
Ann. of Int. Med.
Juillet 1963 59 n° 1 pp. 53-61

9 - LEGER L., FREMONT M., CHAPUIS Y., LEMAIGRE G. et GUERBET M.
Hépatographie lipiodolée par voie transplénique
Premiers résultats cliniques
Presse Méd. Paris 1968 76, 15 705-708.

10 - BESSOT M., MARTIN J. et DUPREZ A.
Les possibilités thérapeutiques dans les métastases hépatiques des cancers digestifs.
Arch. franc. des maladies app. digestif.
1965 56 841-848.

11 - PLOMBEUX G. TOURET J. et HUBENS L.
Contribution de la biochimie au diagnostic des métastases hépatiques
Arch. mal. appareil digestif
Déc. 1971 60 n° 12 597-614

12 - DEBIENNE MG. Cancers du foie : formes cliniques
Gazette des Hôpitaux
20 mai 1964 136 n° 14 p. 651-656.

13 - HIVET M., LAGADEC et J. GUILLAUT
Place de l'hépatectomie dans les métastases des cancers digestifs
Press. méd. 1969 77 48 1748-1749.

14 - MINICONI P., SALASC J., BOURREILLE D. et SUDURA P.
Place de la laparoscopie dans le diagnostic des cancers du foie.
Algérie médicale sept. 1960 64 n° 9
787-791.

15 - LAFITTE Diagnostic du cancer secondaire du foie
Rev. Prat. 21 février 1958 8 n° 6
607-619.

16 - WILLIS R.A. Pathology of tumours
4ème édition Butterworths London

17 - WILLIS The importance of venous invasion in the development of metastatic tumours in the liver
J. Patho. a. Bact
33 1930 849

18 - WILLIS The spread of tumours in human body
London 1952.

Vu le Président de thèse

Signé : L. LEGER

Vu le doyen de la Faculté

Signé : F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris

Signé : R. MALLET